МУ 08-47/248

Методика выполнения измерений содержания папаверина гидрохлорида и дибазола в лекарственном препарате «Папазол» спектрофотометрическим методом

gost.e-ecolog.ru

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АККРЕДИТОВАННАЯ МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА ТПУ
(аттестат аккредитации № РОСС RU 01.00143 от 03.04.2008 действителен до 03.04.2013)

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по НРиИ ТПУ
_____В.А.Власов
_____ сентября 2010 г

СВИДЕТЕЛЬСТВО ОБ АТТЕСТАЦИИ МВИ

№ 08-47/248

Методика выполнения измерений содержаний папаверина гидрохлорида и дибазола в лекарственном препарате «Папазол» спектрофотометрическим методом, разработанная в Омском государственном университете им. Ф.М.Достоевского и регламентированная в МУ 08-47/248 (по реестру аккредитованной метрологической службы Томского политехнического университета)

Методика выполнения измерений содержания папаверина гидрохлорида и дибазола в лекарственном препарате «Папазол» спектрофотометрическим методом

аттестована в соответствии с ГОСТ Р 8.563 (ГОСТ 8.010).

Аттестация осуществлена по результатам теоретического и экспериментального исследования МВИ.

В результате аттестации МВИ установлено, что данная МВИ соответствует предъявляемым к ней метрологическим требованиям и обладает следующими основными метрологическими характеристиками:

1 Диапазоны измерений, относительные значения показателей точности, повторяемости и воспроизводимости методики при доверительной вероятности P=0,95

Определяемый компонент	Диапазон содержаний, мг/табл	Показатель повторяемости (среднеквадратическое отклонение повторяемости), σ_r, %	Показатель воспроизводимости (среднеквадратическое отклонение воспроизводимости), σ_R, %	Показатель точности (границы, в которых находится погрешность методики), δ, %
Дибазол	От 20 до 40 включ.	2,0	3,0	7,0
Папаверина гидрохлорид	От 20 до 40 включ.	1,5	2,0	6,0

2 Диапазон измерений, значения пределов повторяемости и воспроизводимости при доверительной вероятности P=0,95

Определяемый компонент	Диапазон содержаний, мг/табл	Предел повторяемости (для двух результатов параллельных определений), *r*	Предел воспроизводимости (для двух результатов измерений), *R*
Дибазол	От 20 до 40 включ.	$0{,}056 \cdot \overline{X}$	$0{,}084 \cdot \overline{\overline{X}}$
Папаверина гидрохлорид	От 20 до 40 включ.	$0{,}042 \cdot \overline{X}$	$0{,}056 \cdot \overline{\overline{X}}$
$\overline{X}$ - среднее арифметическое значение результатов параллельных определений массовой концентрации компонента; $\overline{\overline{X}}$ - среднее арифметическое значение результатов анализа, полученных в двух лабораториях			

3 Дата выдачи свидетельства **27 сентября 2010 г**

СОГЛАСОВАНО
Главный метролог ТПУ

_____Л.А.Хустенко
« 27 » сентября 2010 г.

Метролог аккредитованной
метрологической службы ТПУ

_____Н.П.Пикула
« 27 » сентября 2010 г.

1 Область применения

Настоящий нормативный документ МУ 08-47/248 (далее – методика) устанавливает методику выполнения измерений содержаний папаверина гидрохлорида и дибазола в лекарственных таблетированных препаратах «Папазол» и «Папазол-УБФ» в диапазоне от 20 до 40 мг/табл спектрофотометрическим методом.

Для вычисления содержания компонентов используется метод множественной линейной регрессии, реализуемый в программном обеспечении Excel

2 Нормативные ссылки

В настоящей методике использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 12.1.004-91 ССБТ. Пожарная безопасность. Общие требования

ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности

ГОСТ 12.1.019-79 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты

ГОСТ 1770-74 Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Технические условия

ГОСТ 4328-77 Реактивы. Натрия гидроксид. Технические условия

ГОСТ 6709-72 Вода дистиллированная. Технические условия

ГОСТ 7584-89 Бумага лабораторная фильтровальная. Методы определения фильтрующей и разделительной способности

ГОСТ 9147-80 Посуда и оборудование лабораторные фарфоровые. Технические условия

ГОСТ 19908-90 Тигли, чаши, стаканы, колбы, воронки, пробирки и наконечники из прозрачного кварцевого стекла. Общие технические условия

ГОСТ 23932-90 Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Общие технические условия

ГОСТ 24104-2001 Весы лабораторные. Общие технические требования

ГОСТ 25336-82 Посуда лабораторная, стеклянная. Колбы. Технические условия

ГОСТ 29227-91 Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Часть 1. Общие требования

ГОСТ Р 8.563-96 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений

ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения

ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике

3 Приписанные характеристики погрешности измерений и ее составляющих

3.1 Методика выполнения измерений содержания папаверина гидрохлорида и дибазола обеспечивает получение результатов измерений с погрешностью, не превышающей значений, приведенных в табл.1.

Таблица 1

Диапазоны измерений, относительные значения показателей точности, повторяемости и воспроизводимости методики при доверительной вероятности Р=0,95

Определяемый компонент	Диапазон измеряемых содержаний, мг/табл	Показатель повторяемости (среднеквадратическое отклонение повторяемости), σ_r, %	Показатель воспроизводимости (среднеквадратическое отклонение воспроизводимости), σ_R, %	Показатель точности (границы, в которых находится погрешность методики), δ, %
Дибазол	От 20 до 40 включ.	2,0	3,0	7,0
Папаверина гидрохлорид	От 20 до 40 включ.	1,5	2,0	6,0

3.1 Значения показателя точности методики используют при:
- оформлении результатов анализа, выдаваемых лабораторией;
- оценке деятельности лабораторий на качество проведения испытаний;
- оценке возможности использования результатов анализа при реализации методики в конкретной лаборатории.

4. Метод измерений

Метод основан на растворении точной массы таблеток в дистиллированной воде (с предварительным взвешиванием таблеток всей упаковки, их растирании до однородного состояния и взятия средней навески) и дальнейшем измерении светопоглощения полученного раствора препарата «Папазол» в УФ-области спектра 250 – 280 нм, обусловленном присутствием папаверина гидрохлорида и дибазола. Другие компоненты лекарственного препарата (крахмал картофельный, кальция стеарат) в данной области спектра не поглощают и не мешают определению.

5 Средства измерений, вспомогательное оборудование, реактивы и материалы

При выполнении измерений применяют следующие средства измерений, вспомогательное оборудование, посуду, материалы и реактивы:

5.1 Средства измерений, вспомогательное оборудование, посуда

5.1.1 Спектрофотометр СФ-2000 или спектрофотометр СФ-46 или AGILENT-8453.

5.1.2 Весы лабораторные аналитические общего назначения с наибольшим пределом взвешивания 200 г, 2-го класса точности по ГОСТ 24104.

5.1.3 Пипетки мерные лабораторные стеклянные 2-го класса точности вместимостью 5, 10 $см^3$ по ГОСТ 29227.

5.1.4 Посуда мерная лабораторная стеклянная 2-го класса точности по ГОСТ 1770: колбы вместимостью 100, 1000 $см^3$.

5.1.5 Стекло часовое.

5.1.6 Воронки стеклянные по ГОСТ 19908.

5.1.7 Ступка и пестик по ГОСТ 9147.

5.1.8 Программное обеспечение Excel на компьютере (для использования метода множественной линейной регрессии)

Допускается использование другого оборудования и приборов, позволяющих воспроизводить технические и метрологические характеристики, указанные в данной методике анализа.

5.2 Реактивы и материалы

5.2.1 Натрия гидроксид по ГОСТ 4328.

5.2.2 Папаверина гидрохлорид, субстанция-порошок (Recordati Industria Chimica & Farmaceutica (Италия))

5.2.3 Бендазол (Дибазол), субстанция-порошок (Second Pharma Co. (Китай))

5.2.4 Вода дистиллированная по ГОСТ 6709.

5.2.5 Бумага фильтровальная по ГОСТ 7584.

Все реактивы должны быть квалификации х.ч. или ч.д.а.

6 Требования безопасности

При выполнении измерений соблюдают следующие требования безопасности.

К работе допускаются лица не моложе 18 лет, обученные для проведения данного вида работ и прошедшие инструктаж по правилам техники безопасности.

Оператор должен соблюдать меры предосторожности при работе с химическими реактивами в соответствии с ГОСТ 12.1.007, требования пожарной безопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.004 и требования электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.019.

Он должен быть ознакомлен со специфическими свойствами и действием на организм человека вредных веществ, применяемых в данной Методике и входящих в состав анализируемых объектов.

7 Требования к квалификации оператора

К выполнению измерений допускаются лица, имеющие квалификацию инженера-химика или техника-химика, изучившие данную Методику и освоившие технику работы на используемом в Методике оборудовании и средствах измерений.

8 Условия измерений

При выполнении измерений в лаборатории должны быть соблюдены следующие условия:

- температура окружающего воздуха (22 ± 10)°С;
- атмосферное давление (84 ± 106) кПа;
- относительная влажность не более 80 % при температуре 25°С;
- частота переменного тока (50 ± 5) Гц;
- напряжение в сети (220 ± 22) В.

9 Подготовка проб

Все таблетки из упаковки препарата (всего 10 шт.) предварительно взвешивают на аналитических весах с точностью до 0,0002 г и рассчитывают среднюю массу таблетки (m_T). Взвешенные таблетки помещают в фарфоровую ступку, тщательно растирают фарфоровым

пестиком до однородного состояния. На аналитических весах берут две навески ($m_{НАВ}$) порошка примерно по 0,04 г (точная навеска) с точностью до 0,0002 г. Каждую навеску порошка растертых таблеток переносят в отдельную коническую колбу/стеклянный стакан вместимостью 50 – 100 см^3, и растворяют в небольшом объеме (примерно 30 см^3) дистиллированной воды.

Полученные растворы фильтруют через бумажный фильтр в две мерные колбы вместимостью по 100,0 см^3 (каждую навеску пробы в отдельную колбу), фильтры и колбы/стаканы несколько раз промывают дистиллированной водой. Объемы растворов доводят до метки дистиллированной водой.

10 Подготовка к выполнению измерений

10.1 Подготовка средств измерений

Спектрофотометр СФ-2000 готовят к работе в соответствии с инструкциями по их эксплуатации.

10.2 Приготовление растворов

10.2.1 Раствор натрия гидроксида молярной концентрации 0,1 моль/ дм^3

Навеску натрия гидроксида 4,0 г, взвешенную с погрешностью не более 0,1 г, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 см^3, растворяют в дистиллированной воде и доводят объем до метки дистиллированной водой.

10.2.2 Основной раствор папаверина гидрохлорида

Навеску папаверина гидрохлорида 0,0100 г, взвешенную с погрешностью не более 0,0001 г, переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3, растворяют в дистиллированной воде и доводят до метки дистиллированной водой.

10.2.3 Основной раствор дибазола

Навеску дибазола 0,0100 г, взвешенную с погрешностью не более 0,0002 г, переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3, растворяют в дистиллированной воде и доводят до метки дистиллированной водой.

10.2.4 Аттестованные смеси - растворы смесей папаверина гидрохлорида и дибазола

В три мерные колбы объемом 100,0 см^3 вводят аликвоты основных растворов папаверина гидрохлорида объемом 2,50 см^3, 5,0 см^3 и 7,50 см^3 и аликвоты раствора дибазола объемом 7,50 см^3, 5,0 см^3 и 2,50 см^3. Доводят растворы в колбах до метки раствором гидроксида натрия. Получают три аттестованные смеси папаверина гидрохлорида и дибазола с концентрациями в каждом растворе: папаверина гидрохлорида 0,0025 мг/см^3 и дибазола 0,0075 мг/ см^3 (раствор А); папаверина гидрохлорида 0,0050 мг/см^3 и дибазола 0,0050 мг/см^3 (раствор Б); папаверина гидрохлорида 0,0075 мг/см^3 и дибазола 0,0025 мг/см^3 (раствор В).

11 Выполнение измерений аттестованных смесей и вычисление градуировочных коэффициентов

В кварцевую кювету толщиной 10,0 мм поочередно вносят три приготовленных раствора аттестованных смесей папаверина гидрохлорида и дибазола (раствор А, Б и В). Измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре в интервале длин волн 250 - 280 нм с шагом 5 нм (250, 255, 260, 265, 270, 275, 280 нм). В качестве раствора сравнения используют раствор натрия гидроксида концентрации 0,1моль/дм^3.

Все результаты – концентрации папаверина гидрохлорида (ПГ) и дибазола (Дб) в трех растворах и значения оптических плотностей растворов при всех длинах волн заносят на лист Excel.

Вычисляют градуировочные коэффициенты папаверина гидрохлорида и дибазола при каждой длине волны методом множественной линейной регрессии.

Для этого в пакете Excel выбирают в меню «Сервис» →«Анализ данных» → «Регрессия». В окне «Входной интервал X» делают ссылку на массив концентраций папаверина гидрохлорида и дибазола (3 х 2), в окне «Входной интервал Y» делают ссылку на строку, соответствующую оптическим плотностям растворов трех смесей при первой длине волны, 250 нм. Задают константу ноль и в окне «Выходной интервал» делают ссылку на любую свободную ячейку листа Excel. Результат работы программы – переменные 1 и 2, являются градуировочными коэффициентами папаверина гидрохлорида и дибазола при заданной длине волны.

Операцию повторяют при каждой из семи длин волн.

Сформированную таким образом матрицу коэффициентов (7 х 2) используют в дальнейшем для расчета концентраций папаверина гидрохлорида и дибазола.

12 Выполнение измерений

12.1. В две мерные колбы вместимостью по 100,0 $см^3$ переносят по 5,0 $см^3$ анализируемых растворов препарата «Папазол», приготовленных из разных навесок по разделу 9 настоящей методики, доводят объемы до метки раствором натрия гидроксида концентрации 0,1моль/$дм^3$ и перемешивают.

12.2 В кварцевую кювету толщиной 10,0 мм вносят поочередно каждый из приготовленных растворов препарата «Папазол». Измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре при длинах волн 250, 255, 260, 265, 270, 275 и 280 нм. Раствор сравнения – натрия гидроксид концентрации 0,1 моль/$дм^3$.

Проводят два параллельных измерения оптической плотности в растворе анализируемого препарата.

12.3 Вычисление результатов измерений

Расчет концентрации дибазола и папаверина гидрохлорида ведут по методу множественной линейной регрессии. В пакете Excel выбирают в меню «Сервис» →«Анализ данных» → «Регрессия». В окне «Входной интервал X» делают ссылку на массив градуировочных коэффициентов (7х2), а в окне «Входной интервал Y» - на столбец оптических плотностей анализируемого раствора препарата «Папазол». Задают константу ноль и в окне «Выходной интервал» делают ссылку на любую свободную ячейку листа Excel. Результат работы программы – переменные 1 и 2, являются концентрациями папаверина гидрохлорида и дибазола в растворе, выраженные в мг/$см^3$.

Содержания дибазола ($X_{Дб}$) и папаверина гидрохлорида ($X_{ПГ}$) в одной таблетке в миллиграммах вычисляют по формулам:

$$X_{Дб} = 2000 \cdot \frac{C_{Дб} \cdot m_{Т}}{m_{НАВ}} \qquad (1)$$

$$X_{ПГ} = 2000 \cdot \frac{C_{ПГ} \cdot m_{Т}}{m_{НАВ}} \qquad (2)$$

где $C_{Дб}, C_{ПГ}$ - концентрации дибазола и папаверина гидрохлорида в растворе, вычисленные методом множественной линейной регрессии; $m_Т$ – средняя масса таблетки, г; $m_{НАВ}$ – масса навески таблетки, г.

Вычисления проводят отдельно для каждой из двух навесок, получая значения X_1 и X_2 отдельно для каждого определяемого компонента.

12.4 Проверка приемлемости результатов измерений

За результат анализа $X_{ср}$ принимают среднее арифметическое значение двух параллельных определений X_1 и X_2

$$X_{ср} = \frac{X_1 + X_2}{2}, \quad (3)$$

для которых выполняется следующее условие:

$$|X_1 - X_2| \le r, \quad (4)$$

где r – предел повторяемости, значения которого приведены в таблице 2.

Таблица 2

Диапазон измерений, значения пределов повторяемости при доверительной вероятности P=0,95

Наименование определяемого компонента	Диапазон измеряемых содержаний, мг/табл	Предел повторяемости (для двух результатов параллельных определений), r
Дибазол	От 20,0 до 40,0 включ.	$0{,}042 \cdot \overline{X}$
Папаверина гидрохлорид	От 20,0 до 40,0 включ.	$0{,}056 \cdot \overline{X}$
$\overline{X}$ - среднее арифметическое значение результатов параллельных определений содержаний папаверина гидрохлорида или дибазола.		

При невыполнении условия (4) могут быть использованы методы проверки приемлемости результатов параллельных определений и установления окончательного результата согласно раздела 5 ГОСТ Р ИСО 5725-6.

13 Оформление результатов анализа

Результат анализа $X_{ср}$ в документах, предусматривающих его использование, представляют в виде содержания папаверина гидрохлорида и дибазола в одной таблетке:

$(X_{ср} \pm \Delta)$ мг/табл, P = 0,95,

где Δ – показатель точности методики.

Значение Δ рассчитывают по формуле:

$$\Delta = 0{,}01 \cdot \delta \cdot X_{ср}. \quad (5)$$

Значение δ приведено в табл.1.

Допустимо результат анализа в документах, выдаваемых лабораторией, представлять в виде: $(X_{ср} \pm \Delta_л)$ мг/табл, P = 0,95, при условии $\Delta_л < \Delta$,

где $X_{ср}$ – результат анализа, полученный в соответствии с прописью методики;

$\pm \Delta_л$ – значение характеристики погрешности результатов анализа, установленное при реализации методики в лаборатории и обеспечиваемое контролем стабильности результатов анализа.

Примечание.

Характеристику погрешности результатов измерений при реализации методики в лаборатории допускается устанавливать по формуле:

$$\Delta_д = 0,84 \cdot \Delta \quad (6)$$

с последующим уточнением по мере накопления информации в процессе контроля стабильности результатов измерений.

14 Проверка приемлемости результатов измерений для двух лабораторий

Расхождение между результатами анализа, полученными в двух лабораториях, не должно превышать предела воспроизводимости. При выполнении этого условия приемлемы оба результата анализа, и в качестве окончательного может быть использовано их среднее арифметическое значение. Значения предела воспроизводимости приведены в таблице 3.

Таблица 3

Диапазон измерений, значения пределов воспроизводимости при доверительной вероятности P=0,95

Наименование определяемого компонента	Диапазон измеряемых содержаний, мг/табл	Предел воспроизводимости (для двух результатов измерений), R
Дибазол	От 20,0 до 40,0 включ.	$0,056 \cdot \overline{\overline{X}}$
Папаверина гидрохлорид	От 20,0 до 40,0 включ.	$0,084 \cdot \overline{\overline{X}}$
$\overline{\overline{X}}$ - среднее арифметическое значение результатов анализа, полученных в двух лабораториях		

При превышении предела воспроизводимости могут быть использованы методы оценки приемлемости результатов анализа согласно раздела 5 ГОСТ Р ИСО 5725-6.

15 Контроль качества результатов анализа при реализации методики в лаборатории

Контроль качества результатов анализа при реализации методики в лаборатории предусматривает:

- оперативный контроль процедуры анализа (на основе оценки погрешности при реализации отдельно взятой контрольной процедуры);
- контроль стабильности результатов анализа (на основе контроля стабильности среднеквадратического отклонения повторяемости, среднеквадратического отклонения внутрилабораторной прецизионности, погрешности).

Алгоритм оперативного контроля процедуры анализа с применением образцов для контроля

Образцами для контроля являются растворы с известными концентрациями папаверина гидрохлорида и дибазола, приготовленные из исходных реактивов.

Оперативный контроль процедуры анализа проводят путем сравнения результата отдельно взятой контрольной процедуры $K_к$ с нормативом контроля K.

Результат контрольной процедуры $K_к$ рассчитывают по формуле:

$$K_к = \left| C_{ср} - C \right|, \quad (7)$$

где $C_{ср}$ – результат анализа (массового содержания компонента) в образце для контроля – среднее арифметическое двух результатов параллельных определений, расхождение между которыми удовлетворяет условию (4) раздела 13;

С – аттестованное значение образца для контроля.

Норматив контроля K рассчитывают по формуле:

$$K = \Delta_л, \quad (8)$$

где $\Delta_л$ – характеристика погрешности результатов анализа, соответствующая аттестованному значению образца для контроля.

Примечание.

Допустимо характеристику погрешности результатов анализа при внедрении методики в лаборатории устанавливать по формуле:

$$\Delta_л = 0{,}84 \cdot \Delta \quad (9)$$

с последующим уточнением по мере накопления информации в процессе контроля стабильности результатов измерений.

Процедуру анализа признают удовлетворительной, при выполнении условия:

$$K_к \le K \quad (10)$$

При невыполнении условия (10) контрольную процедуру повторяют. При повторном невыполнении условия (10) выясняют причины, приводящие к неудовлетворительным результатам, и принимают меры по их устранению.

Периодичность оперативного контроля процедуры анализа, а также реализуемые процедуры контроля стабильности результатов анализа регламентируют в Руководстве по качеству лаборатории.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ

РАЗРАБОТЧИКИ:

1. *Власова Ирина Васильевна – к.х.н., доцент кафедры аналитической химии ОмГУ им.Ф.М.Достоевского*
2. *Шелпакова Анна Сергеевна – астирант кафедры аналитической химии ОмГУ им.Ф.М.Достоевского*

gost.e-ecolog.ru